

### Bibliographic Information

Insulin-containing ointment which promotes wound healing. Belfield, Wendell O.; Compton, Marvin D.; Golinsky, Sidney. Fr. Demande (1972), CODEN: FRXXBL FR 2097048 19720407 Patent written in French. Application: FR 70-28123 19700730. CAN 77:168652 AN 1972:568652 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

### Patent Family Information

| <u>Patent No.</u> | <u>Kind</u> | <u>Date</u> | <u>Application No.</u> | <u>Date</u> |
|-------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|
| FR 2097048        | A5          | 19720303    | FR 1970-28123          | 19700730    |
| FR 2097048        | B1          | 19731221    |                        |             |

### Abstract

Ointment contg. insulin in the form of Zn insulin in an excipient constituted a mixt. of Aquaphor and white petrolatum is useful for the healing or cicatrizing wounds.

BEST AVAILABLE COPY

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

2.097.048

①⑫ N° d'enregistrement national.  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

70.28123

①⑬  
DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②② Date de dépôt..... 30 juillet 1970, à 14 h 7 mn.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 9 du 3-3-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 17/00/C 07 c 103/00.

⑦① Déposant : BELFIELD Wendell O., COMPTON Marvin D. et GOLINSKY Sidney,  
résidant aux États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Maulvault.

⑤④ Pommade applicable sur les plaies pour accélérer leur cicatrisation.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne d'une façon générale le traitement des plaies externes et plus spécialement une pommade pour guérir ou cicatriser les plaies et son mode d'utilisation.

Le personnel médical, de même que la plupart des autres  
5 personnes, sont très conscientes du fait que certaines blessures ou plaies chroniques guérissent très lentement et que, dans certains cas, par exemple lorsque le métabolisme général d'une personne est fortement influencé de façon défavorable, il ne se produit à peu près pas de guérison. Dans d'autres cas, les condi-  
10 tions du milieu ambiant créent et maintiennent un état de plaie ulcérée, un exemple commun étant le développement des ulcères de décubitus (escarre) dans le cas d'un patient qui demeure au lit et dont les processus métaboliques sont autrement normaux.

On sait que le processus de guérison ou de cicatrisation  
15 d'une plaie fait intervenir la formation de nouvelles cellules ce qui, en termes très simples, comprend une réaction de glycolyse comportant la phosphorylation de glucose par le triphosphate d'adénosine en présence de l'enzyme du corps dénommé hexokinase, qui existe dans tous les tissus vivants et qui agit comme catalyseur  
20 pour produire des matières organiques comme le 6-phosphate de glucose. Le produit phosphorylé réagit à son tour avec l'oxygène du sang pour déclencher la formation de nouvelles cellules. Toutefois, les recherches ont montré que, dans certains cas, tels que ceux indiqués précédemment, le processus de dégradation peut être  
25 plus rapide que les réactions de formation de nouvelles cellules, de sorte que la guérison est lente ou ne se produit pas du tout.

Le but principal de l'invention est de créer une pommade pour cicatriser les plaies ou blessures et son mode d'utilisation, cette pommade accélérant de façon importante la formation des  
30 cellules vivantes, en permettant ainsi finalement une guérison ou cicatrisation très rapide des plaies chroniques externes et, en particulier, des plaies ulcérées ayant une prévalence de tissus nécrotiques.

D'une façon très brève, cette pommade est formée par un  
35 mélange d'insuline sous une forme quelconque, agissant comme ingrédient actif au cours du processus de guérison ou de cicatrisation, et d'une base ou d'un excipient, véhicule ou support, sous la forme d'une matière relativement visqueuse qui fond légèrement à la température du corps de telle sorte que, lors de l'applica-

tion du mélange sur une plaie ou blessure externe, l'insuline soit maintenue en place sur cette plaie et que, lorsque la fusion se produit on obtienne une application contrôlée de l'insuline sur la plaie.

5 Bien que le mécanisme précis de guérison ou cicatrisation soit complexe et ne soit peut être pas compris entièrement du fait de cette complexité, les expériences effectuées jusqu'à ce jour montrent que l'insuline a une action hormonale en ce sens qu'elle augmente la perméabilité en surface des membranes des cel-  
10 lules, de façon à permettre au glucose de pénétrer rapidement dans ces cellules et de subir la réaction de glycolyse décrite précédemment, pour augmenter le rythme de métabolisme cellulaire et accélérer ainsi la formation de nouvelles cellules.

La réaction de glycolyse décrite, qui aboutit à la forma-  
15 tion de nouvelles cellules, forme également à titre de produit d'oxydation incomplet de l'acide lactique qui, finalement, se dissocie en acide carbonique et en eau, lesquels sont normalement éliminés sous forme de matière formant déchet du fait de la présence d'un sel minéral (sulfate de sodium) existant dans les  
20 cellules. Cette fonction du sulfate de sodium est perturbée en présence du tissu mort qui peut exister dans la région de la plaie, étant donné que la métamorphose rétrograde des cellules produisant le tissu mort sous la forme de cellules nécrotiques libère cer-  
25 taines matières minérales qui sont en suspension ou en dissolution dans l'eau formant déchet, conjointement à de l'urée et à de l'acide urique. Les cellules nécrotiques de la région de la plaie sont en conséquence automatiquement libérées ou se détachent de façon à nettoyer ou à purger cette région.

En conséquence, l'application de la pommade décrite sur  
30 une plaie chronique à la fois nettoie la plaie en la débarrassant des tissus ou cellules nécrotiques et accélère la formation de nouvelles cellules, ce qui a finalement pour effet une guérison ou cicatrisation extrêmement rapide de la plaie.

Comme indiqué précédemment, la pommade accélérant la cica-  
35 trisation des plaies suivant l'invention renferme comme ingrédient actif de l'insuline sous une forme quelconque. On peut utiliser avantageusement de l'insuline de zine (ultra-lente) pour le traitement des plaies, à la fois chez les animaux et chez les êtres humains, selon des quantités qui dépendent en général des

caractéristiques particulières du patient ou de l'animal blessé. A titre d'exemple, un chat autrement sain (dont le rythme métabolique est considérablement supérieur à celui de l'être humain moyen) est traité pour un abcès purulent avec une pommade contenant de l'insuline de zinc, selon une quantité égale à 20 U.I/g, à raison d'une fois par jour, pendant trois jours, à ce moment la guérison est complète.

Par ailleurs, un être humain paraplégique ayant des ulcères de décubitus (escarre) qui normalement exigent plus de trois semaines pour guérir a été traité deux fois par jour avec une pommade contenant 50 U.I/g d'insuline de zinc, et les plaies ont été cicatrisées en moins d'une semaine.

On voit en conséquence que la quantité d'insuline utilisée pour le traitement d'un patient particulier dépend de nombreux facteurs qui, bien entendu, peuvent être déterminés par le médecin ou le vétérinaire.

L'insuline de zinc sous forme cristallisée ou amorphe peut être utilisée, de même que d'autres formes d'insuline, comme l'insuline de zinc-protamine, l'insuline neutre, l'insuline biphasique, ou n'importe quelle autre forme particulière, étant donné que la réaction hormonale décrite est sensiblement la même en présence de n'importe quelle forme d'insuline.

Etant donné qu'il est évidemment nécessaire que l'insuline soit maintenue en contact continu avec la plaie, elle est mélangée avec une matière de base ou un excipient ayant des caractéristiques très particulières. Cette matière formant excipient doit fondre légèrement à la température du corps, pour permettre le transfert de l'insuline dans la région de la plaie, mais doit être suffisamment visqueuse de façon à empêcher un écoulement du mélange à partir de cette région de la plaie, et elle doit adhérer suffisamment sur la plaie elle-même afin d'assurer un contact continu. Une matière formant excipient très satisfaisante, qui a été utilisée pour guérir des plaies à la fois dans le cas d'animaux et d'êtres humains, est formée par un mélange "d'aquaphor" qui est une matière du commerce formée essentiellement d'esters de cholestérine (oléate et palmitate) avec de la lanoline raffinée dans la vaseline ou le pétrolatum blanc, qui est un mélange purifié d'hydrocarbures semi-solides, mélangés de préférence en quantités sensiblement égales. Ce mélange

"d'aquaphor" et de vaseline présente les caractéristiques dési-  
rées; en outre il est transparent afin de permettre l'observa-  
tion visuelle du processus de guérison ou de cicatrisation. De  
préférence, la matière formant excipient doit être sensiblement  
5 neutre ou légèrement acide, un pH optimum suggéré étant compris  
entre 5,8 et 6,3. On peut utiliser l'"aquaphor" ou la vaseline  
seul et on peut trouver de nombreuses autres matières formant  
excipients présentant des caractéristiques désirées.

Quand l'insuline a été mélangée avec la matière formant  
10 excipient ayant les caractéristiques décrites, on peut appliquer  
la pommade mixte sur la plaie chronique externe; elle demeure  
alors active pendant un laps de temps prolongé. Par exemple,  
on a constaté que la pommade peut être appliquée une seule fois  
par jour sur la plaie, et que pendant ce laps de temps il se  
15 produit une action contrôlée graduelle de l'insuline sur les  
tissus.

Comme cela a été indiqué précédemment, la quantité d'in-  
suline dans une pommade particulière peut varier sur de larges  
gammes, selon l'application topique particulière, et on peut  
20 également utiliser d'autres matières formant excipients et d'au-  
tres formes d'insuline que celles indiquées, tant que les carac-  
téristiques requises sont obtenues pour maintenir l'insuline  
active dans une relation d'efficacité maximum avec la plaie  
externe chronique.

25 Des modifications peuvent être apportées aux modes  
de mise en oeuvre décrits, dans le domaine des équivalences  
techniques, sans s'écarter de l'invention.

## R E V E N D I C A T I O N S

- 1.- Pommade pour guérir ou cicatriser les plaies, caractérisée en ce qu'elle renferme de l'insuline et une matière de base ou formant excipient, mélangée avec l'insuline et ayant pour caractéristique d'adhérer sur la région blessée ou sur la plaie.
- 2.- Pommade pour guérir ou cicatriser les plaies suivant la revendication 1, caractérisée en ce que l'insuline est de l'insuline de zinc sous forme cristallisée.
- 3.- Pommade pour guérir ou cicatriser les plaies suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la matière formant excipient fond à la température du corps.
- 4.- Pommade pour guérir ou cicatriser les plaies suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le mélange d'insuline et de matière formant excipient est transparent.
- 5.- Pommade pour guérir ou cicatriser les plaies suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la matière formant excipient est constituée par un mélange d'"aquaphor" et de vaseline ou pétrolatum blanc.
- 6.- Procédé pour guérir ou cicatriser des plaies ouvertes chroniques, caractérisé en ce qu'on mélange de l'insuline avec une matière visqueuse formant excipient, afin de former une pommade adhésive, et on applique cette pommade mixte de façon locale sur la plaie ouverte.
- 7.- Procédé pour guérir ou cicatriser des plaies chroniques suivant la revendication 6, caractérisé en ce que la matière formant excipient fond à la température du corps, de manière à assurer une application graduelle contrôlée de l'insuline sur les tissus blessés.